

Vantaggio terapeutico aggiunto e ruolo degli endpoint non basati sulla sopravvivenza globale nella valutazione dell'innovatività dei farmaci oncologici nelle fasi precoci di malattia

Carmine Pinto,¹ Giuseppe Curigliano,^{2,3} Francesco De Lorenzo,⁴
Maria Carmela Piccirillo,⁵ Entela Xoxi,⁶ Giovanni Pappagallo,⁷

¹ Direttore Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia;

² Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano;

³ Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS Milano;

⁴ Presidente Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (F.A.V.O.);

⁵ Struttura Complessa Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli;

⁶ Senior Scientific Advisor Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS),
Università Cattolica del Sacro Cuore;

⁷ Coordinatore Scientifico, Scuola di Metodologia della Ricerca Clinica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria,
Negrar di Valpolicella.

Abstract

Background. Il riconoscimento dell'innovatività dei farmaci da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rappresenta uno strumento chiave per l'accesso precoce alle terapie e per la valorizzazione del beneficio clinico. Negli ultimi anni, il processo valutativo si è evoluto sia sul piano istituzionale, con l'istituzione della Commissione Scientifica ed Economica (CSE), sia su quello normativo, con l'aggiornamento dei criteri di innovatività e il recepimento del Regolamento europeo sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA).

Obiettivo. Analizzare criticamente il ruolo degli endpoint di efficacia e sicurezza nella determinazione del vantaggio terapeutico aggiunto, con particolare riferimento agli endpoint non basati sulla sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) nel trattamento delle neoplasie in fase iniziale.

Metodi. È stato costituito un Tavolo di lavoro multidisciplinare comprendente esperti di clinica oncologica, metodologia della ricerca, ambito regolatorio ed economia sanitaria. I lavori sono stati condotti mediante la Nominal Group Technique (NGT), metodologia strutturata per la costruzione del consenso, con l'obiettivo di identificare criteri condivisi per la selezione e l'interpretazione degli outcome di beneficio e di danno rilevanti ai fini della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto.

Risultati. È emerso come il valore terapeutico aggiunto rappresenti il principale determinante del riconoscimento dell'innovatività in oncologia. Nelle fasi precoci della malattia, l'OS risulta spesso strutturalmente non informativa nel breve-medio periodo; endpoint intermedi quali Disease-free Survival, Metastasis-free Survival o Progression-free Survival assumono invece un significato clinico autonomo e rilevante per il paziente, per la strategia terapeutica e per l'organizzazione dei percorsi assistenziali. Il Board ha inoltre sottolineato l'importanza sistematica della qualità della vita, degli esiti riportati dal paziente e del burden assistenziale nella valutazione complessiva del valore.

Conclusioni. Nel nuovo contesto regolatorio nazionale ed europeo, una valutazione multidimensionale e contestualizzata del vantaggio terapeutico aggiunto appare essenziale per valorizzare in modo appropriato i trattamenti oncologici nelle fasi precoci della malattia. Il superamento di un approccio rigidamente ancorato alla sopravvivenza globale rappresenta una condizione necessaria per favorire l'innovazione clinicamente rilevante e sostenibile.

Introduzione

Il riconoscimento dell'innovatività dei farmaci rappresenta uno degli strumenti centrali attraverso cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) orienta l'accesso precoce alle terapie, promuove il valore clinico e governa l'allocazione delle risorse pubbliche. Con la Determinazione n. 519 del 31 marzo 2017 [AIFA, 2017]¹, AIFA ha definito un modello di valutazione multidimensionale fondato su tre criteri cardine: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove.

Nel corso degli anni, tale impianto concettuale è stato progressivamente affinato sul piano applicativo, anche grazie al contributo della letteratura metodologica e dell'esperienza maturata nei processi decisionali. In particolare, un gruppo di lavoro multidisciplinare, che ha incluso anche rappresentanti della allora Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, ha proposto una lettura clinico-operativa del modello [Pappagallo et al., 2020]², chiarendo il significato dei tre criteri e la loro interrelazione nella formulazione del giudizio di innovatività.

Nel settore oncologico ed emato-oncologico, tra il 2017 e il 2024, AIFA ha valutato oltre 160 indicazioni terapeutiche. In tale periodo, l'innovatività piena è stata riconosciuta al 36% dei casi.

L'analisi retrospettiva di queste decisioni evidenzia come il valore terapeutico aggiunto abbia rappresentato il principale determinante dell'esito valutativo, più ancora del bisogno terapeutico considerato isolatamente.

In questo contesto, l'evoluzione recente dell'assetto istituzionale – con la sostituzione della CTS e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) da parte della Commissione Scientifica ed Economica (CSE) e la pubblicazione di criteri aggiornati per il riconoscimento dell'innovatività [AIFA, 2025]³ – offre l'opportunità di una riflessione critica e prospettica sui parametri utilizzati per definire quello che oggi viene esplicitamente qualificato come vantaggio terapeutico aggiunto, con particolare riferimento al trattamento delle neoplasie in fase iniziale.

Evoluzione dei criteri di innovatività e definizione del vantaggio terapeutico aggiunto

L'aggiornamento dei criteri per il riconoscimento dell'innovatività dei farmaci da parte dell'AIFA si inserisce in un più ampio processo di riforma, che comprende il riassetto delle funzioni decisionali con l'istituzione della CSE e il progressivo recepimento della normativa europea in materia di Health Technology Assessment (HTA).

Rispetto al modello delineato dalla Determinazione n. 519/2017, i nuovi criteri rafforzano l'integrazione tra dimensione clinica, regolatoria ed economica, consolidando un approccio esplicitamente value-based. In tale quadro, il vantaggio terapeutico aggiunto viene confermato come sintesi del beneficio clinico complessivo apportato dal nuovo trattamento rispetto alle alternative disponibili, in relazione al bisogno terapeutico.

Tra gli elementi di novità assume rilievo il riferimento esplicito al meccanismo d'azione del farmaco, in coerenza con quanto previsto dalla Legge di Bilancio 2025 [Repubblica Italiana, 2024]⁴. Tale aspetto non viene tuttavia configurato come criterio autonomo di innovatività, ma come fattore informativo rilevante nella misura in cui si traduca in un beneficio clinico significativo, in una modifica sostanziale della storia naturale della malattia o in un miglioramento documentato del profilo di tollerabilità. Il meccanismo d'azione contribuisce dunque alla valutazione del valore solo se supportato da evidenze cliniche robuste e pertinenti.

Un ulteriore elemento di discontinuità è rappresentato dal recepimento del Regolamento europeo sull'HTA [Regolamento (UE) 2021/2282]⁵, che introduce il Joint Clinical Assessment (JCA) come riferimento comune per la valutazione delle evidenze di efficacia e sicurezza. Tale evoluzione favorisce una maggiore armonizzazione tra livello europeo e nazionale e rafforza la rilevanza di endpoint

clinicamente significativi, inclusi quelli non basati sulla sopravvivenza globale, purché adeguatamente giustificati in funzione del contesto clinico e del setting terapeutico.

Nel nuovo quadro, il vantaggio terapeutico aggiunto non si esaurisce nella dimostrazione di un beneficio su un singolo endpoint, ma incorpora una valutazione più ampia che comprende qualità della vita, esiti riportati dal paziente, tollerabilità, impatto sui percorsi assistenziali e, più in generale, le ricadute sul sistema sanitario e sulla società. Tale impostazione è coerente con una prospettiva di valutazione lungo l’intero ciclo di vita del farmaco e apre alla possibilità di rivalutazioni dinamiche del giudizio di innovatività alla luce di nuove evidenze.

Nel complesso, i nuovi criteri rafforzano l’esigenza di una valutazione multidimensionale e contestualizzata del vantaggio terapeutico aggiunto, offrendo l’opportunità di superare approcci rigidamente ancorati alla sopravvivenza globale e di valorizzare in modo più appropriato i trattamenti destinati alle fasi precoci della malattia oncologica.

Il ruolo dei diversi endpoint nella determinazione del vantaggio terapeutico aggiunto

Nel processo di valutazione dell’innovatività dei farmaci oncologici, la scelta degli endpoint di efficacia e di sicurezza riveste un ruolo cruciale, in quanto condiziona direttamente la stima del vantaggio terapeutico aggiunto. Storicamente, AIFA – inizialmente attraverso la CTS e successivamente mediante la CSE – ha individuato nella sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) il principale riferimento per la valutazione del beneficio clinico in oncologia.

Tale impostazione ha tuttavia previsto importanti eccezioni. In funzione della storia naturale della malattia, del setting terapeutico e della disponibilità di opzioni efficaci successive, l’assenza di dati maturi di OS è stata considerata accettabile, a condizione che fossero disponibili endpoint alternativi dotati di un riconosciuto valore clinico o predittivo. Questa flessibilità, pur esplicitata a livello concettuale, ha trovato nel tempo un’applicazione non sempre sistematica, in particolare nei contesti di malattia oncologica in fase precoce.

Nelle neoplasie iniziali, infatti, l’OS rappresenta spesso un endpoint strutturalmente poco informativo nel breve-medio periodo, a causa delle elevate probabilità di sopravvivenza, della disponibilità di terapie successive efficaci e dei lunghi tempi necessari per osservare un numero sufficiente di eventi. In tali contesti, endpoint quali la Disease-free Survival (DFS), la Metastasis-free Survival (MFS), la Invasive Disease-free Survival (iDFS) o la Progression-free Survival (PFS) assumono un significato clinico autonomo, in quanto misurano dimensioni del beneficio direttamente rilevanti per il paziente e per la strategia terapeutica complessiva.

Già in precedenza, il gruppo di lavoro multidisciplinare aveva sottolineato come, in assenza di regole formalizzate per attribuire valore clinico intrinseco a specifici endpoint intermedi, il loro utilizzo dovesse essere adeguatamente giustificato sulla base di documenti regolatori, linee guida riconosciute o documenti di consenso prodotti da società scientifiche. Alla luce dell’evoluzione del quadro regolatorio europeo e dell’imminente piena applicazione dell’HTA Regulation, tale esigenza appare oggi ancora più stringente.

È inoltre rilevante distinguere, anche sul piano terminologico, tra il concetto di endpoint surrogato, sviluppato principalmente nell’ambito regolatorio statunitense, e quello di endpoint intermedio, più coerente con l’approccio europeo. Nel contesto EMA e AIFA, l’obiettivo non è l’approvazione condizionata in assenza di beneficio clinico dimostrato, bensì la valutazione del vantaggio terapeutico sulla base di esiti clinicamente significativi per il paziente, anche quando questi non coincidono con l’OS. In tale prospettiva, l’uso del termine “endpoint intermedio” risulta più appropriato e meno fuorviante [Yudkin et al. 2011]⁶.

Nonostante le dichiarazioni di principio sull'importanza degli outcome di sicurezza e di qualità della vita, l'esperienza mostra come tali dimensioni siano state spesso sottorappresentate nelle sintesi delle evidenze. La conseguenza indiretta è una maggiore probabilità di riconoscimento dell'innovatività per farmaci sviluppati nelle fasi avanzate della malattia, a discapito delle terapie destinate alle fasi precoci, la cui valutazione si fonda necessariamente su endpoint diversi dall'OS.

Questa asimmetria rischia di rallentare l'accesso a trattamenti potenzialmente in grado di modificare la storia naturale della malattia, ridurre il rischio di recidiva o metastatizzazione, migliorare la qualità della vita e incidere positivamente sull'organizzazione dei percorsi assistenziali. Ne deriva la necessità di un approccio più strutturato e coerente alla selezione e all'interpretazione degli endpoint di beneficio e di danno, capace di riflettere la complessità del vantaggio terapeutico aggiunto nelle diverse fasi della malattia oncologica.

Metodologia di lavoro

La complessità del tema affrontato e la pluralità delle prospettive coinvolte rendono necessario un approccio metodologico strutturato per la costruzione del consenso. È noto, infatti, che le riunioni basate sulla discussione libera possono essere influenzate da dinamiche socio-emotive, da rapporti di leadership formale o informale e dalla tendenza individuale al conformismo rispetto alle posizioni prevalenti nel gruppo.

Al fine di ridurre tali fattori confondenti e garantire la massima autonomia di giudizio dei partecipanti, i lavori sono stati condotti mediante la Tecnica dei Gruppi Nominali (Nominal Group Technique, NGT), una metodologia codificata e validata per la raccolta sistematica delle opinioni in contesti decisionali complessi [Fink et al., 1984]⁷. La NGT consente di valorizzare in modo equilibrato il contributo di competenze eterogenee ed è particolarmente indicata per processi di consultazione multi-stakeholder, come quelli che caratterizzano la valutazione del valore terapeutico e dell'innovatività dei farmaci.

Il Tavolo di lavoro ha riunito esperti con competenze complementari nell'ambito della clinica oncologica, della metodologia della ricerca, delle procedure regolatorie e della valutazione economica, con l'obiettivo di fornire un contributo tecnico indipendente sugli indicatori utilizzati per la determinazione del vantaggio terapeutico aggiunto, con particolare riferimento al trattamento delle neoplasie in fase iniziale.

Generazione delle idee da parte del Board scientifico

Una volta condiviso il metodo di lavoro, è stata avviata la fase di generazione individuale delle idee. A ciascun partecipante è stato richiesto di elaborare, esclusivamente in forma scritta e senza alcuna interazione con gli altri membri del gruppo, un elenco di punti ritenuti rilevanti per rispondere al seguente quesito:

"Quali sono, a vostro parere, i criteri per la scelta degli outcome di beneficio e di danno nella determinazione del vantaggio terapeutico aggiunto di un trattamento nella fase precoce di una malattia neoplastica?"

È stato esplicitamente richiesto di non fare riferimento a singole patologie oncologiche, al fine di mantenere un livello di astrazione sufficiente a individuare principi generali applicabili trasversalmente ai diversi contesti clinici.

Raccolta delle idee mediante tecnica Round Robin

Conclusa la fase di elaborazione individuale, le idee generate sono state raccolte mediante la procedura Round Robin, che prevede l'esposizione sequenziale di una singola idea per ciascun

partecipante, in ordine prestabilito e senza possibilità di discussione o commento da parte degli altri membri del gruppo.

Ogni contributo è stato formulato in modo sintetico e definitorio, con l’obiettivo di evitare sovrapposizioni concettuali e influenze reciproche. Le idee così raccolte sono state visualizzate su supporti condivisi, rendendole immediatamente disponibili per la successiva fase di chiarificazione e discussione strutturata.

L’insieme delle idee emerse è riportato nella Tabella 1, organizzata per macroaree tematiche.

Elenco delle idee generate con metodica NGT, suddivise per macroarea

Macroarea: Endpoint

- Valorizzazione del tempo senza malattia manifesta o progrediente;
- Valorizzazione del tempo libero da impegno assistenziale;
- Quantificazione oggettiva di endpoint aggiuntivi non convenzionali (es. tempo alla comparsa di metastasi a distanza, dinamiche del DNA tumorale circolante, impatto sulle terapie successive);
- Impatto del trattamento su qualità della vita e tollerabilità;
- Ruolo dei programmi di uso compassionevole ed expanded access nella definizione del profilo di sicurezza e nella conferma dell’efficacia;
- Considerazione di eventuali outcome competitivi.

Macroarea: Approccio al vantaggio terapeutico aggiunto

- Dinamicità del vantaggio terapeutico aggiunto e possibilità di rivalutazione nel tempo;
- Impatto del trattamento iniziale sulle fasi successive della malattia e sulla sopravvivenza globale;
- Integrazione dell’endpoint intermedio con altre dimensioni di valutazione;
- Distinzione tra contesti a intento curativo e non curativo;
- Adozione di una logica value-based;
- Impatto della tecnologia sul costo totale per il Servizio Sanitario Nazionale;
- Limitata rilevanza del meccanismo d’azione come criterio autonomo di valore.

Macroarea: Contesto

- Incidenza e prevalenza della patologia, incluse designazioni regolatorie (Orphan Drug, PRIME);
- Applicabilità e disparità di accesso (tossicità finanziaria);
- Gestibilità del trattamento per pazienti e caregiver;
- Standardizzazione e codificazione di outcome specifici per malattia;
- Insurance value e protezione dal rischio di malattia.

Tabella 1

Discussione e conclusioni

La fase conclusiva dei lavori è stata dedicata alla chiarificazione e all’approfondimento dei temi emersi, consentendo l’integrazione delle diverse prospettive disciplinari e il raggiungimento di un consenso condiviso sui principali elementi di sintesi.

In primo luogo, il Board concorda sul fatto che non esiste un rationale clinico o regolatorio che giustifichi l’attribuzione automatica di vantaggio terapeutico aggiunto a un nuovo meccanismo

d'azione. Il valore di un trattamento deve essere misurato sulla base degli esiti clinici rilevanti per il paziente, indipendentemente dal grado di novità farmacologica del meccanismo sottostante. Negli ultimi anni, la disponibilità di strumenti di misura più sofisticati ha ampliato in modo significativo il ventaglio di endpoint utilizzabili, molti dei quali sono patologia-specifici e particolarmente informativi nelle fasi precoci della malattia. Tra questi rientrano, ad esempio, la malattia minima residua valutata tramite biopsia liquida, la Invasive Disease-free Survival nel tumore della mammella o la radiographic Progression-free Survival nel tumore della prostata. Tali endpoint, pur non essendo necessariamente validati come surrogati della sopravvivenza globale, hanno un impatto diretto sulle decisioni cliniche, sulla pianificazione dei trattamenti successivi e sull'organizzazione dei percorsi assistenziali.

La capacità di quantificare il peso di questi parametri sulla strategia terapeutica complessiva, nonché il loro impatto economico e sociale, rappresenta un'informazione di grande valore per supportare le decisioni della Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in una logica di valutazione integrata.

Il Board ribadisce inoltre l'opportunità di superare l'uso improprio del termine "endpoint surrogato" nel contesto regolatorio europeo, privilegiando il concetto di endpoint intermedio clinicamente rilevante, più coerente con l'approccio di EMA, AIFA e con il nuovo Regolamento europeo sull'HTA. Un consenso unanime è stato raggiunto anche sull'importanza della qualità della vita e degli esiti riportati dal paziente (Patient-Reported Outcomes, PROs), che devono essere considerati componenti strutturali della valutazione del vantaggio terapeutico e non elementi accessori o confinati a contesti selezionati. La piena implementazione dell'HTA Regulation, con l'introduzione del Joint Clinical Assessment e la considerazione dei domini etici, sociali ed economici a livello nazionale, offre un'opportunità concreta per una valorizzazione sistematica di tali dimensioni.

Ulteriori elementi rilevanti riguardano la maneggevolezza del trattamento, il burden assistenziale per pazienti e caregiver e il tempo libero da impegno assistenziale, fattori che incidono in modo sostanziale sulla qualità della vita e sull'efficienza del Servizio Sanitario Nazionale.

Infine, il Board auspica lo sviluppo di procedure di accesso precoce e valutazione accelerata, analoghe a quelle già adottate in altri Paesi europei, che consentano di ridurre i tempi di disponibilità dei farmaci innovativi mantenendo elevati standard di valutazione.

Ringraziamenti/Aknowledgments

Il presente documento è stato realizzato nell'ambito del Progetto "Oncology Early Asset - Percorso di Consensus con metodologia NGT", con il contributo non condizionante di AstraZeneca.

Indirizzo per la corrispondenza: Pinto Carmine Carmine.Pinto@ausl.re.it

Provenienza: non sottoposto a peer-review.

Pubblicato: 8 giugno 2026

Copyright: © 2026 Autori

Testata: "Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie"

Registrazione: Tribunale di Milano n° 201 del 05/04/1997

Direttore Responsabile: Giovanni Ravasio

Editore: Economia Sanitaria srl - Via Medici, 39 - 20900 Monza (MB)

Conflitto di interessi

GC dichiara di aver ricevuto compenso per partecipazione ad Advisory Board da Roche, Novartis, Lilly, Pfizer, Astra Zeneca, Daichii Sankyo, Ellipsis, Veracyte, Exact Science, Celcuity, Merck, BMS, Gilead, Sanofi, Menarini; MCP dichiara compenso per attività educazionali da Pfizer e Ipsen; Compenso per Advisory Board da AstraZeneca; Grant per ricerca all’Istituzione di appartenenza da Roche e AstraZeneca; EX negli ultimi due anni honoraria ricevuta per: partecipazione a Advisory Board di aziende farmaceutiche (Alfasigma, Astellas, Bayer, Diurnal Limited, GSK, Lilly, J&J, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron, Sanofi), consulente per le Aziende farmaceutiche (Alexion, Bayer, Lilly, Gilead, Incyte, Roche, Sanofi, UCB, Zambon), collaborazioni con società di consulenza nazionali e internazionali; GP dichiara collaborazioni professionali per AstraZeneca (valutazione qualità delle evidenze).

BIBLIOGRAFIA

1. AIFA (2017), Determinazione n. 519/2017, Allegato 1 - Criteri per la valutazione della innovatività. Disponibile online al seguente indirizzo:
https://www.AIFA.gov.it/sites/default/files/Allegato1_criteri_valutazione_innovativit%C3%A0.pdf
2. Pappagallo G, Pinto C, Cinquini M, et al. (2020), Valutazione Multidimensionale dell’Innovatività: peculiarità interpretative, *Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie*, e Articolo SANITA’24. Disponibile online al seguente indirizzo:
https://www.economiasanitaria.it/index.asp?pagina=https://www.economiasanitaria.it/_primopiano/INN2.asp
3. AIFA (2025), Determina Pres. n. 966/2025 – Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e innovatività terapeutica
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847382/Determina_Pres-966-2025.pdf
4. Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell’11 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE, GU L 460/1, 24.12.2021.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX:32021R2282>
5. Repubblica Italiana, Legge 28 dicembre 2024, n. 207 (Legge di Bilancio 2025), Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027, articoli sul settore sanitario e criteri di innovatività (commi 281-292), Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 305 del 31 dicembre 2024.
<https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2024-12-31&atto.codiceRedazionale=24G00229&tipoSerie=serie%5Fgenerale&tipoVigenza=originario>
6. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. (2011) The idolatry of the surrogate, *BMJ*, 343:d7995.
<https://www.bmj.com/content/343/bmj.d7995>
7. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984 Sep;74(9):979-83. doi: 10.2105/ajph.74.9.979.
<https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.74.9.979>